

Perspectivas dos marcadores biológicos e terapias no carcinoma diferenciado da tireoide

Prospects of biological markers and therapies in differentiated thyroid carcinoma

Fernanda Moraes Simões¹, Emmanuela Quental Callou de Sá¹

Recebido da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

RESUMO

O câncer da tireoide é a neoplasia endócrina maligna mais frequente, com incidência de 1% no Brasil. Os carcinomas diferenciados da tireoide – papilífero e folicular – são responsáveis por 90% das neoplasias tireoidianas, com elevado percentual de cura, porém em 7 a 20% dos pacientes, evolui com metástases e recorrências precoces. O objetivo deste estudo foi avaliar os marcadores moleculares que auxiliam no prognóstico e no tratamento mais adequado dos carcinomas diferenciados da tireoide, e as novas perspectivas terapêuticas. Inúmeros estudos vêm buscando identificar marcadores prognósticos, que possam dividir os pacientes de baixo e alto risco e, assim, determinar uma forma de tratamento mais adequada nos casos resistentes ao tratamento convencional. Alguns marcadores moleculares têm sido estudados e estão relacionados aos carcinomas diferenciados da tireoide CDT, como o *sodium iodide symporter* (NIS), RAS, BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARY, p53, NRTK1, galectina-3 e ciclo-oxigenase 2. Novos fármacos estão sendo estudados com base nos marcadores moleculares, como o sorafenibe, zactima, ácido retinoico, inibidores da ciclo-oxigenase 2, troglitazona, dentre outros, com resultados animadores. À medida que se conhece a patogênese molecular das neoplasias tireoidianas, novos fármacos estão sendo estudados e testados *in vitro* e *in vivo*, e avaliados em ensaios clínicos com resultados bastante promissores para os carcinomas diferenciados da tireoide, principalmente o papilífero da tireoide.

Descritores: Glândula tireoide/patologia; Neoplasias da glândula tireoide/terapia; Marcadores biológicos de tumor; Terapia biológica

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common malignant endocrine neoplasm, with an incidence of 1% in Brazil. Differentiated thyroid carcinomas – papillary and follicular – are responsible for 90% of thyroid cancers with high cure rates, but they progress to early metastasis and recurrences in 7 to 20% of patients. The aim of this study was to evaluate the molecular markers that aid in prognosis and most appropriate treatment of differentiated thyroid carcinoma and the new therapeutic perspectives. Numerous studies have sought to identify prognostic markers that can stratify patients with low or high risk, and thus determine a more appropriate form of treatment in cases resistant to conventional treatment. Some molecular markers have been studied and are related to differentiated thyroid carcinoma, such as *sodium iodide symporter* (NIS), RAS, BRAF, RET/PTC, PAX8/PPARY, p53, NRTK1, galectin-3, and cyclooxygenase-2. New drugs, such as sorafenib, zactima, retinoic acid, inhibitors of cyclooxygenase-2, troglitazone, among others, are being studied based on the molecular markers, with encouraging results. As we know the molecular pathogenesis of thyroid cancer, new drugs are being studied and tested *in vitro* and *in vivo* and evaluated in clinical trials with very promising results for the differentiated thyroid carcinomas, mainly papillary thyroid carcinoma.

Keywords: Thyroid gland/pathology; Thyroid gland neoplasms/therapy; Tumor markers, biological; Biological therapy

INTRODUÇÃO

O câncer da tireoide é raro, ocorre em 5 a 10% dos casos de nódulos tireoidianos⁽¹⁾, apresentando incidência de 1% das neoplasias malignas no Brasil⁽²⁾. No entanto, trata-se da neoplasia endócrina maligna mais frequente⁽³⁾.

Os carcinomas tireoidianos se classificam em diferenciados, indiferenciados ou anaplásicos e medulares^(4,5). Neste estudo, aborda-se o carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), que apresenta os subtipos carcinoma papilífero (CPT) e folicular (CFT)^(6,7), e que corresponde às neoplasias endócrinas mais comuns⁽⁸⁾, sendo responsável por 90% dos casos de neoplasias da tireoide^(3,9-11).

Os tumores diferenciados, CFT e CPT, são os que se desenvolvem a partir da célula folicular⁽¹²⁾, mantêm a capacidade de captar iodo e de responder a estímulos fisiológicos, como o TSH. Apresentam, dentre os tumores malignos, uma das melhores taxas de cura, pois 85 a 93% dos pacientes tratados têm sobrevida de 10 anos após o diagnóstico⁽¹³⁾.

1. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 21/11/2012 – Data de aceite: 15/05/2013

Conflito de interesses: não há

Endereço para correspondência:

Fernanda Moraes Simões
Setor de Residência Médica da Universidade Federal do Ceará/Cariri
Rua Divino Salvador, 284 – Rosário
CEP: 63180-000 – Barbalha, CE, Brasil
Tel.: 55 (98) 82218604; 55 (88) 3312-5000 – E-mail: nandalima7@hotmail.com

A incidência dessa neoplasia de tireoide vem aumentando não só em decorrência da melhor capacidade diagnóstica⁽¹⁴⁾, mas por maior exposição à radiação e a agentes cancerígenos⁽¹⁵⁾. A conduta diante do câncer da tireoide tem sido objeto de ampla discussão na literatura.

O tratamento considerado mais adequado, é a tireoidectomia total, seguida ou não de ablação actínica com ¹³¹I, associada à terapia com doses supressivas de levotiroxina, com excelentes resultados^(2,14,16,17), sendo essa terapia TSH supressora associada a aumento da sobrevida⁽¹⁸⁾. Os pacientes passam a ser monitorados com pesquisa de corpo inteiro (PCI), ultrassonografia (US) de região cervical e medidas de tireoglobulina (Tg) e anti-Tg séricas, para rastreamento de recidiva tumoral^(2,16,17). Apesar de todas essas medidas proporcionarem bom prognóstico e sobrevida longa, 10 a 15% dos pacientes com CDT apresentam uma forma agressiva da doença com prognóstico ruim⁽¹⁹⁾ e índice de recidivas relativamente elevado no CPT, com 15 a 22%, além de uma taxa de recorrência de 1,8% ao ano na primeira década após a terapia^(20,21). Estudo⁽¹⁷⁾ refere que 7 a 20% dos pacientes evoluem com metástases e recorrências precoces, não respondendo ao tratamento radioterápico. A sobrevida média dos pacientes que vão a óbito por causa do CDT é de 6 a 10 anos^(20,22).

Diante dessa realidade, vários estudos vêm buscando identificar marcadores prognósticos, que possam dividir os pacientes de baixo e alto risco e, assim, determinar uma forma de tratamento mais adequada nos casos resistentes ao tratamento convencional.

Foram revistos artigos em língua portuguesa, espanhola, inglesa e francesa disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Foram selecionados artigos dos últimos 10 anos de maior relevância clínica. Os descritores definidos foram “tireoide”, “glândula tireoide”, “marcadores biológicos”, “neoplasias”, “terapia biológica” e “neoplasias da glândula tireoide”.

O objetivo deste estudo foi avaliar os marcadores moleculares que auxiliam no prognóstico e no tratamento mais adequado dos carcinomas diferenciados da tireoide, além de verificar as novas perspectivas terapêuticas.

Marcadores biológicos

Vários estudos vêm sendo realizado na tentativa de identificar marcadores biológicos responsáveis pela tumorigênese nos carcinomas diferenciado da tireoide, mas serão mencionados alguns desses marcadores que apresentam certa esperança na busca de novos tratamentos e diferenciação desses tumores quanto ao grau de malignidade.

NIS

É uma proteína cotransportadora⁽²⁾, responsável pela captação de iodo nas células foliculares tireoidianas e em outros tecidos, como glândula salivar, glândula mamária e estômago⁽²³⁾. Essa característica é importante na terapia ablativa por radioiodo e tem grande valor na terapia do CDT e nas metástases⁽²⁴⁾. Pacientes com CPT que apresentavam níveis séricos de NIS baixo apresentavam recorrências e/ou metástases, e os com NIS elevados se mantinham livre da doença⁽¹⁷⁾.

RAS

É um proto-oncogene, o qual inclui as isoformas H-RAS, K-RAS, N-RAS, sintetiza um grupo de proteínas de 21KDa com importante papel na tumorigênese e na progressão tumoral em grande variedade de tecidos, desencadeando, quando ativado, a via de sinalização intracelular ERK-MAPK (sigla do inglês *extracellular ligand-regulateal kinase*)⁽⁵⁾. Mutações nos três oncogenes RAS têm sido relatadas em carcinoma da tireoide desde 1988⁽³⁾. A expressão RAS ocorre em cerca de 10% dos casos, principalmente a variante folicular⁽²⁴⁾, sendo relatado em adenomas microfoliulares, o que poderia indicar ser um evento precoce na tumorigênese do CFT⁽³⁾.

RET/PTC

É um dos primeiros oncogene humano descoberto (1985)⁽²⁵⁾ e o primeiro a ser proposto como um marcador para CPT, sendo considerada a segunda causa de patogênese desse tumor⁽²⁶⁾. O gene RET codifica um receptor de membrana tirosina quinase envolvido na transdução de sinais para a proliferação, diferenciação e migração no desenvolvimento de células da crista neural⁽²⁴⁾. Os rearranjos são resultado da fusão do domínio da tirosina quinase do gene RET à porção 5' de genes heterólogos e formam oncogêneses quiméricos RET/PTC classificados de 1 a 8⁽²⁷⁾. Até o momento, foram descritos 12 tipos de RET/PTC, RET/PTC 1-9, PCM1-RET, ELKS-RET, RPF-RET⁽⁸⁾, tendo sido encontradas com maior frequência as variantes de RET/PTC1 e RET/PTC3, embora outras combinações tenham sido descritas, principalmente em CPT de crianças expostas à radiação em Chernobyl^(28,29).

A célula folicular de tireoide normal não expressa RET^(8,24), porém, rearranjos de RET estão presentes em 20 a 30% dos CPT⁽⁸⁾ e não é incomum em nódulos tireoidianos benignos, podendo estar associada a um rápido crescimento nodular^(30,31).

O rearranjo RET/PTC é o mais observado no CPT em menores de 45 anos de idade, sendo raramente encontrados nas recidivas⁽³²⁾. O rearranjo RET/PTC1 é o mais observado no CPT em adulto⁽⁹⁾, e o RET/PTC3 foi localizado na maioria das crianças expostas à radiação de Chernobyl, em 1996⁽³³⁾. Acredita-se que a radiação favoreça as células foliculares a apresentarem propriedades intrínsecas e a serem mais suscetíveis a rearranjos cromossômicos⁽²⁸⁾. Foi observado que a expressão de RET/PTC1 ou RE/PTC3, em células tireoidianas de camundongos transgênicos, provocam tumores com histologia típica de CPT⁽²⁹⁾, o que demonstra que esse oncogene pode iniciar carcinogênese da tireoide⁽³⁴⁾, pois tem sido observada sua presença em microcarcinomas em seres humanos⁽³⁵⁾.

BRAF

É uma das isoformas da proteína RAF e um componente essencial da via RAS-MEK-MAPK, atuando como efetor da sinalização RAS nessa cascata⁽³⁶⁾. A mutação BRAF ocorre com mais frequência no gênero masculino no CDT⁽³⁷⁾, porém, nos casos de recidiva, ocorre com maior frequência em mulheres com menos de 45 anos de idade⁽³⁴⁾.

No CPT, uma única mutação no gene BRAF (V600E) é responsável pela doença em 40 a 50% dos pacientes, principalmente nos mais velhos e com subtipos mais agressivos⁽⁸⁾, com invasão extratireoidiana, estágio mais avançado e metástases^(38,39). Foi observado, em estudo de Henderson et al.⁽³²⁾, que 9,3% dos tumores recorrentes apresentavam tanto mutação BRAF, quanto um rearranjo RET-PTC, e que ocorria em pacientes mais velhos e com tumores mais avançados do que os que possuíam apenas mutação BRAF.

Os casos negativos para mutação BRAF não excluem malignidade, principalmente os casos multifocais⁽⁸⁾.

PAX8/PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ)⁽⁴⁰⁾

Esse rearranjo é uma translocação que ocasiona a fusão do domínio de ligação do fator de transcrição de tireoide PAX8 ao domínio A a F do gene PPAR γ , cujo produto é a proteína quimérica PAX8/PPAR γ 1 com atividade oncogênica⁽⁹⁾. Essa proteína foi identificada por Kröll et al.⁽⁴¹⁾ exclusivamente em CFT, e está associada à patogênese desse carcinoma, sendo observada em 63% dos casos estudados e relacionada às formas mais agressivas e ao estadiamento precoce do CFT⁽⁴²⁾. Essa expressão não é encontrada no CPT⁽⁴³⁾, porém, recentemente, foi observada na variante folicular do CPT⁽⁴⁴⁾.

P53 (gene de supressão tumoral)

É um fator de transcrição que controla a integridade do genoma celular atuando no preparo do DNA⁽⁴⁵⁾. Essa proteína é diretamente proporcional à lesão genômica, e acredita-se que o curso benigno dos tumores tireoidianos bem diferenciados tenha a função do p53 normal⁽⁴⁶⁾. Verificou-se, no estudo de Lima et al.⁽⁴⁷⁾, que o p53 apresenta-se em baixa expressão, com 18,2% nos CPTs de melhor prognóstico, 23,1% com prognóstico intermediário e 75% nos de pior prognóstico, o que foi confirmado em outros estudos, como o de Rüter et al.⁽⁴⁸⁾, no qual a presença do p53 na variante é de pior prognóstico.

TRK-T: "NTRK1 (tirosina quinase do receptor neurotrófico)"⁽⁴⁹⁾

Codifica um dos receptores do fator de crescimento neural e rearranjos desses genes com diferentes produtos quiméricos. Essas proteínas, denominadas TRK-T1, TRK-T2, TRK-T3, apresentam atividade oncogênica⁽⁹⁾. São menos investigados, porém existem relatos de associação com CPT em 15% dos casos⁽⁵⁰⁾.

Galectina-3 (proteína ligadora)⁽⁵¹⁾

É um membro da crescente família de lectinas animais, ligando b-galactosídeos, que desempenha múltiplas funções biológicas, como adesão celular, proliferação, diferenciação e progressão tumoral⁽⁵²⁾. Foi descrita como o mais sensível marcador diagnóstico para identificação pré-operatória de carcinomas da tireoide, com altas sensibilidade e especificidade⁽⁵³⁾. Nascimento et al.⁽⁵¹⁾ referiram que a galectina-3 está presente em 78,5% dos CFTs e em 82% dos CPTs. Gasbarri et al.⁽⁵⁴⁾ relataram que a

galectina-3 nunca é expressa em lesões benignas, mas é sempre detectada em carcinomas, porém Martins et al.⁽⁵⁵⁾ referiram que o RNA mensageiro dessa proteína é encontrado também em adenomas foliculares, o que dificultaria a diferenciação entre lesões benignas e malignas, além de terem observado que, no CPT, o RNA da galectina-3 está presente em 100% dos casos.

Ciclo-oxigenase 2

O ácido araquidônico e seus derivados prostaglandinas e tromboxano influenciam no crescimento de vários tumores⁽⁵⁶⁾, uma análise por RT-PCR observou aumento significativo de tromboxano⁽⁵⁷⁾ e da proteína ciclo-oxigenase 2 (COX-2) no CPT⁽⁵⁸⁾.

Terapia-alvo em câncer diferenciado da tireoide

À medida que se conhece a patogênese molecular das neoplasias tireoidianas e da ressignificação celular⁽²⁾, novos fármacos estão sendo testados *in vitro* e *in vivo* e alguns já estão sendo avaliados em ensaios clínicos^(56,59).

Zactima

O ZD6474-4 anilinoquinazolina é um inibidor de pequena molécula disponível por via oral, testada em ensaios pré-clínicos⁽³⁾. É um agente antiangiogênico que atua por meio da inibição do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), inibindo também o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), TIE-2 e quinase RET^(3,60).

Nos CPTs que apresentam a mutação RET/PTC, demonstrou-se que o zactima reduz a autonomia proliferativa das células com a mutação RET/PTC-3 (incluindo reversão morfológica) e que ele impede o crescimento de células humanas que carregam a mutação RET/PTC1⁽³⁾.

Além disso, foi observado, recentemente, que o uso do ZD6474 levou à redução de 90% do número de células no CPT⁽³⁾. Desse modo, a zactima pode ser uma estratégia de tratamento importante para os carcinomas papilares com ativação oncogênica do RET^(3,60). Um estudo randomizado, placebo controlado de fase II, em pacientes com CDT, está em andamento⁽⁶¹⁾.

Sorafenibe

O BAY 43-9006, é um inibidor multiquinase, especialmente da quinase RET, e que foi testado em linhagens de células do CPT^(60,62). Foi primeiro concebido como um inibidor de quinase RAF1⁽⁶³⁾, inibindo *in vitro* tanto BRAF do tipo selvagem como a V600E-mutante⁽⁶⁴⁾. Além disso, o BAY 43-9006 tem atividade significativa contra VEGFR2 e 3, PDGFRB, Flt-3, c-Kit e RET⁽⁶⁵⁾.

Recentes estudos mostram que o BAY 43-9006 pode inibir o crescimento, proliferação e induzir à apoptose em células KAT-5, uma linhagem de células derivadas do CPT contendo mutação BRAF⁽⁶⁶⁾. Tem efeito benéfico sobre a progressão do tumor em pacientes com CDT, porém foi menos eficaz em pacientes com metástases ósseas⁽⁶⁷⁾. Em ensaio de fase II em 30 pacientes com câncer de tireoide avançado, ocorreu uma remissão parcial em 7

(23%) e doença estável em 16 (53%) pacientes⁽⁶⁸⁾. Recentemente, Salvatore et al.⁽⁶⁹⁾ investigaram o efeito de bloqueio químico BRAF por sorafenibe em células de carcinoma pouco diferenciado da tireoide e do anaplásico, e observaram que houve redução da fosforilação de MEK1/2, p44/42 MAPK e p90RSK e da taxa de proliferação nessas células.

Estudo randomizado placebo controlado de fase III de sorafenibe como terapia de primeira linha para CDT metastático está em andamento⁽⁶¹⁾.

BAY 43-9006 foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de carcinoma de células renais em estágio avançado e de carcinoma hepatocelular irrecorrível⁽⁶¹⁾, apesar da ausência de mutações BRAF nesse subconjunto de tumores, encontrando-se ainda sob avaliação para tratamento do melanoma e do câncer da tireoide, os dois tumores humanos que abrigam a maior porcentagem de mutações BRAF⁽⁶⁵⁾. Apresenta excelente perfil de segurança em humanos^(70,71). Os principais efeitos colaterais do BAY 43-9006 são síndrome mão-pé, erupção cutânea, diarreia, fadiga e hipertensão⁽⁶¹⁾, além de estar associado com desenvolvimento de carcinomas escamosos de células cutâneas em até 5% dos pacientes tratados e com uma frequência semelhante de ceratocantomas e outras lesões pré-malignas actínicas⁽⁷²⁾. A dose terapêutica ótima observada em quatro ensaios clínicos de fase I foi de 400mg, duas vezes por dia⁽⁷³⁾.

Representa uma promissora terapia molecular para o CPT avançado com mutação BRAF^(3,60).

Sunitinibe (SU11248)

É uma pequena molécula, disponível por via oral, que inibe receptores VEGF 3, RET, e RET/PTC subtipos 1 e 3⁽⁷⁴⁾. É utilizada para tratamento de carcinoma renal metastático⁽⁷⁵⁾. Os resultados preliminares de um ensaio clínico de fase II em pacientes com CDT progressiva foram parciais em 13% e com estabilização da doença em 68% dos 31 pacientes com CDT⁽⁷⁶⁾. Em um ensaio de fase III, com doses mais baixas e utilizado de forma contínua em pacientes com CDT, observaram-se 7% de resposta completa (com duração de pelo menos 9 meses), 25% de resposta parcial e 48% de doença estável⁽⁷⁷⁾.

Axitinib (AG-013736)

É um inibidor tirosina quinase que bloqueia, de forma efetiva, os receptores de VEGF, mas não especialmente a quinase RET⁽⁷⁸⁾. Cohen et al.⁽⁷⁹⁾ observaram que o uso de axitinibe (5mg duas vezes ao dia) obteve uma resposta satisfatória independente dos subtipos histológicos, com resposta parcial em 18 pacientes e estabilização da doença em 23 pacientes.

Pazopanib

É um inibidor de VEGFR E PDGFR (receptor derivados de plaquetas)⁽⁴⁾. Apesar de ter pouca ação inibitória contra as quinases oncogênicas RET, RET/PTC ou BRAF, acredita-se que suas ações devam ser principalmente antiangiogênica no carcinoma da tireoide⁽⁶¹⁾. Foi testado em pacientes com CDT, com uma dose de 800mg ao dia em ciclos de 4 semanas, com resposta parcial em 18 pacientes dos 39 que participaram do estudo⁽⁸⁰⁾.

Recentemente, o SU11248, outro inibidor multiquinase, foi avaliado por quantificação da autofosforilação RET/PTC⁽³⁾. Observou-se que reduziu, de forma eficaz, a atividade quinase de RET/PTC, podendo representar outro tratamento potencial para tumores RET-positivos da tireoide⁽⁷⁴⁾.

Os inibidores da tirosina quinase CEP-701, apesar de ainda não terem sido testados, podem ser fármacos benéficos no tratamento CPT com rearranjos NTRK1, pois bloqueiam o receptor NTRK1/NGF e limitam a capacidade invasiva das células do carcinoma de próstata *in vitro*⁽⁸¹⁾.

PLX 4032 e XL 281

São pequenas moléculas disponíveis por via oral, que têm, respectivamente, seletividade para quinase BRAF (V600E), mutação selvagem⁽⁸²⁾ e inibem tanto o tipo selvagem como BRAF-mutante⁽⁸³⁾. Encontram-se em ensaio clínico de fase I. A mutação BRAF foi eficazmente inibida, porém não levou à morte da célula⁽⁸⁴⁾. Observou-se resposta parcial, com regressão de metástase pulmonar e estabilização da doença a longo prazo nos pacientes com CPT tratados com PLX 4032, além de estabilização de doença após mais de 1 ano de terapia com XL 281⁽⁶¹⁾.

Ácido retinoico

São metabólitos ativos da vitamina A que regulam o crescimento e a diferenciação de muitos tipos celulares^(56,85,86).

A ação antineoplásica da vitamina A foi verificada pela primeira vez na década de 1960 em ratos com carcinoma pulmonar experimental⁽⁸⁵⁾. Estudos têm demonstrado que o ácido retinoico (AR) e seus análogos sintéticos são capazes de induzir a uma rediferenciação em algumas linhagens celulares de câncer da tireoide^(56,87,88), sugerida pelo aumento da expressão da proteína NIS e pelo incremento na captação celular de ¹³¹I, além de estimular a secreção de Tg, desidrogenases tireoidianas e fosfatase alcalina⁽⁵⁶⁾. Em estudos clínicos, AR foi capaz de reestimar a absorção de iodeto em 20 a 50% dos casos⁽⁸⁹⁾.

Os efeitos colaterais mais comuns são alteração de pele e mucosas, como ressecamento e prurido, e hipertrigliceridemia, e os com menos frequências são anorexia, cefaleia, pseudotumor cerebral, queda de cabelo, hemorragia, anemia e tosse, sendo a hepatotoxicidade a mais temida, porém é infrequente e reversível após interrupção do fármaco⁽⁸⁵⁾.

No primeiro estudo clínico com AR⁽⁹⁰⁾, foram avaliados 11 pacientes com CDT, sem capacidade de concentrar radioiodo, e inoperáveis por extensa invasão local e/ou metástase à distância, sendo administrada a isotretinoína (1,5mg/kg/dia) por 5 semanas. Um paciente teve o fármaco suspenso por elevação importante de transaminases e em quatro houve resposta satisfatória, com aumento da captação de iodo.

Simon et al.⁽⁹¹⁾ analisaram o efeito do AR em 50 pacientes com CDT, tratados com isotretinoína (1,5mg/kg/dia, por 5 semanas) acompanhados por 6 a 30 meses, e observaram aumento da captação de iodo em 21 (42%) deles, captação inalterada em 29 (58%) e diminuição em 1 paciente. A Tg sérica elevou-se em 30 (60%), permaneceu inalterada em 8 (18%) e reduziu em 12 (24%), tendo sido observada regressão tumoral em 6 (12%),

aumento em 9 (18%) e estabilização em 22 (44%) pacientes. Em alguns deles, apesar de não ser observado incremento da captação de iodo, o acompanhamento em longo prazo demonstrou redução tumoral.

Troglitazona

Esse fármaco é um potente agonista do PPAR γ , fator de transcrição que regula a diferenciação e o crescimento celular, e que apresenta importância na carcinogênese tireoidiana, visto que a translocação cromossômica PAX8/PPAR γ é encontrada com frequência no CFT da tireoide⁽⁵⁶⁾. A troglitazona inibiu significativamente o crescimento celular, por parada do ciclo celular e apoptose, e aumentou os níveis de RNAm da NIS em TPC1 e FTC-133⁽⁹²⁾.

Inibidores da ciclo-oxigenase 2

Em estudos *in vitro* com a NS-398, observaram-se inibição do crescimento tumoral e aumento da expressão da COX-2 e do RNAm do fator-A de crescimento vascular endotelial⁽⁵⁶⁾. Tais achados sugerem que enzimas específicas da síntese de prostaglandinas estão elevadas no CPT e que inibidores da COX-2 podem promover apoptose e redução da angiogênese⁽⁵⁸⁾. Vários ensaios clínicos estão sendo realizados com celecoxibe isoladamente e com outros agentes terapêuticos⁽⁵⁹⁾.

CONCLUSÃO

Nesta última década, tem-se observado uma grande evolução no conhecimento e na compreensão acerca das bases biológicas e moleculares para o desenvolvimento do CDT, proporcionando nova visão terapêutica, com perspectivas de que terapias específicas causem aumento da sobrevida e menos efeitos adversos nos pacientes com neoplasias mais agressivas, recorrências precoces e que não respondem ao tratamento convencional, porém muitos ensaios clínicos ainda encontram-se em andamento.

Com os avanços nas pesquisas, em um futuro próximo, poderá ser possível realizar o reconhecimento de pacientes de baixo e alto risco e terapias-alvo eficazes, o que poderá repercutir em grande impacto na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1764-71.
- Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Rosário PW, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):867-93.
- Coelho SM, Carvalho DP, Vaisman M. New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(4):612-24.
- Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Santini F, Minuto M, et al. New targeted therapies for thyroid cancer. *Curr Genomics*. 2011;12(8):626-31.
- Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JW, Smit JW. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(8):10-8.
- Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-80.
- Medeiros-Neto G. Carcinoma papilífero da tireoide: uma hidra de sete cabeças? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(3):203-4.
- Maciel RM, Kimura ET, Cerutti JM. Pathogenesis of differentiated thyroid cancer (papillary and follicular). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):691-700.
- Matsuo SE, Martins L, Leoni SG, Hajjar D, Ricarte-Filho JC, Ebina KN, et al. Biological markers in thyroid tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):114-25.
- Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(4):503-9.
- Xu L, Li G, Wei Q, El-Naggar AK, Sturgis EM. Family history of cancer and risk of sporadic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2012;118(5):1228-35.
- Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol*. 2007;68(2-3):120-8.
- Fernandes JK, Day TA, Richardson MS, Sharma AK. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(1):47-57.
- Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, et al. Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(9):1167-75.
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361(9356):501-11.
- Abreu BA, Abreu JB, Carvalho BM, Lopes FS. Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2011;9(5):365-8.
- Ward LS, Assumpção LV. Thyroid cancer: prognostic factors and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(1):126-36.
- Pujol P, Dares JP, Nsakala N, Balder L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4318-23.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1447-63.
- Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med*. 1981;70(3):511-8.
- Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowics MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(6):1063-75.
- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124(6):958-66.
- Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Rieder C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003;24(1):48-77.
- Di Cristofaro J, Marcy M, Vasko V, Sebag F, Fakhry N, Wynford-Thomas D, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol*. 2006;37(7):824-30.
- Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.
- Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*. 1987;328(6126):170-2.

27. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A, Vecchio G. Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;963:116-21.
28. Fagin JA. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics-role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4264-66.
29. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4-5):441-67.
30. Guerra A, Sapio MR, Marotta V, Campanile E, Moretti MI, Deandrea M, et al. Prevalence of RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid nodules and its clinical application. *Endocr J.* 2011;58(1):31-8.
31. Sapio MR, Guerra A, Marotta V, Campanile E, Formisano R, Deandrea M, et al. High growth rate of benign thyroid nodules bearing RET/PTC rearrangements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):916-9.
32. Henderson YC, Shellenberger TD, Williams MD, El-Naggar AK, Fredrick MJ, Cieply KM, et al. High rate of BRAF and RET/PTC dual mutations associated with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):485-91.
33. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.* 1997;57(9):1690-4.
34. Jhiang SM, Cho JY, Furminger TL, SagartZ JE, Tong Q, Capen CC, et al. Thyroid carcinomas in RET/PTC transgenic mice. *Recent Results Cancer Res.* 1998;154:265-70.
35. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):4116-22.
36. Mercer KE, Pritchard CA. Raf proteins and cancer: B-Raf is identified as a mutational target. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1653(1):25-40.
37. Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res.* 2003;63(15):4561-7.
38. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245-62.
39. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knaref JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5399-404.
40. Cerutti JM. Nódulos com diagnóstico de padrão folicular: marcadores biológicos são o futuro?. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):832-42.
41. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPAR γ 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science.* 2000;289(5483):1357-60.
42. French CA, Alexander EK, Cibas ES, Nose V, Laquette J, Faquin W, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1053-60.
43. Reddi HV, McIver B, Grebe SKG, Eberhardt NL. The PAX8/PPAR γ oncogene in thyroid tumorigenesis. *Endocrinol.* 2006;148(3):932-5.
44. Castro P, Roque L, Magalhães J, Sobrinho-Simões M. A subset of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma harbors the PAX8-PPAR γ translocation. *Int J Surg Pathol.* 2005;13(3):235-8.
45. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358(1):15-6.
46. Wylie FS, Haughton MF, Blydes JP, Schlumberger M, Wynford-Thomas D. Evasion of p53-mediated growth control occurs by three alternative mechanisms in transformed thyroid epithelial cells. *Oncogene.* 1995;10(1):49-59.
47. Lima MA, Filho LCM, Almeida HC, Santos MC, Borges MF. Caracterização molecular das variantes do carcinoma papilífero de tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2003;47(3):237-42.
48. Rüter A, Dreifus J, Jones M, Nishiyama R, Lennquist S. Overexpression of p53 in tall cell variants of papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 1996;120(6):1046-50.
49. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2000;6(3):1093-103.
50. Greco A, Mariani C, Miranda C, Pagliardini S, Pierotti MA. Characterization of the NTRK1 genomic region involved in chromosomal rearrangements generating TRK oncogenes. *Genomics.* 1993;18(2):397-400.
51. Nascimento MCPA, Bisi H, Alves VA, Longatto-Filho A, Kamura CT, Medeiros-Neto G. Differential reactivity for galectin-3 in Hürthle cell adenomas and carcinomas. *Endocr Pathol.* 2001;12(3):275-9.
52. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1572(2-3):263-73.
53. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet.* 2001;357(9269):1644-50.
54. Gasbarri A, Martegani MP, Del Prete F, Lucante T, Natali PG, Bartolazzi A. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. *J Clin Oncol.* 1999;17(11):3494-502.
55. Martins L, Matsuo SE, Ebina KN, Kulcsar MA, Friguglietti CU, Kimura ET. Galectin messenger ribonuclei acid and protein are expressed in benign's thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4806-10.
56. Graf H. Carcinoma de tireoide pouco diferenciado: novas considerações terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(5):711-8.
57. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Fravagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996;37(4):598-605.
58. Kajita S, Ruebel KH, Casey MB, Nakamura N, Lloyd RV. Role of COX-2, thromboxane A2 synthase, and prostaglandin I2 synthase in papillary thyroid carcinoma growth. *Mod Pathol.* 2005;18(2):221-7.
59. Braga-Basaria M, Ringel MD. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):1947-60.
60. Santoro M, Fusco A. New drugs in thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):857-61.
61. Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(5):592-601.
62. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):326-34.
63. Lyons JE, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8(3):219-25.
64. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell.* 2004;116(6):855-67.
65. Trovisco V, Soares P, Preto A, Castro P, Máximo V, Sobrinho-Simões M. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):643-53.

66. Kumar MS, Moore KE, Brose MS. Functional analysis of BRAF in a papillary thyroid cancer cell line. *Thyroid*. 2004;14:712.
67. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit MP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):923-93.
68. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714-9.
69. Salvatore G, De Falco V, Salerno P, Nappi TC, Pepe S, Troncone G, et al. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006;12(5):1623-9.
70. Bollag G, Freeman S, Lyons JF, Post LE. Raf pathway inhibitors in oncology. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(12):1436-41.
71. Lee JT, McCubrey JA. BAY-43-9006. Bayer/Onyx. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(6):757-63.
72. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer*. 2009;7(1):20-3.
73. Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist*. 2007;12(4):426-37.
74. Kim DW, Jo YS, Jung HS, Chung HK, Song JH, Park KC, et al. An orally administered multitarget tyrosine kinase inhibitor, SU11248, is a novel potent inhibitor of thyroid oncogenic RET/papillary thyroid cancer kinases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4070-6.
75. Nozières C, Damatte-Fauchery C, Borson-Chazot F. Thyroid effects and anticancer treatment. *Ann Endocrinol*. 2011;72(3):198-202.
76. Cohen EEW, Needles BM, Cullen KJ, Wong SJ, Wade III JL, Lvy SP, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):6025.
77. Carr L, Goulart B, Martins R, Keith E, Kell E, Wallace S, et al. Phase II trial of continuous dosing of sunitinib in advanced, FDG-PET avid, medullary thyroid carcinoma (MTC) and well-differentiated thyroid cancer (WDTC). *J Clin Oncol*. 2009;27:6056.
78. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, Baffert F, Haskell A, Baluk P, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol*. 2004;165(1):35-52.
79. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4708-13.
80. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):962-72.
81. Festuccia C, Muzi P, Gravina GL, Millimaggi D, Specia S, Dolo V, et al. Tyrosine kinase inhibitor CEP-701 blocks the NTRK1/NGF receptor and limits the invasive capability of prostate cancer cells in vitro. *Int J Oncol*. 2007;30(1):193-200.
82. Sala E, Mologni L, Truffa S, Caetano C, Bollag GE, Gambacorti-Passerini C. BRAF silencing by short hairpin RNA or chemical blockade by PLX4032 leads to different responses in melanoma and thyroid carcinoma cells. *Mol Cancer Res*. 2008;6(5):751-9.
83. Schwartz GK, Robertson S, Shen A, Wang E, Pace L, Dials H, et al. A phase I study of XL281, a selective oral RAF kinase inhibitor, in patients (Pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):3513.
84. Salerno P, De Falco V, Tamburrino A, Nappi TC, Vecchio G, Schweppe RE, et al. Cytostatic activity of adenosine triphosphate-competitive kinase inhibitors in BRAF mutant thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):450-5.
85. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Ácido retinóico: uma terapia promissora para carcinoma tireoideano desdiferenciado? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(2):190-7.
86. Esteban LCL, Vargas CMT. Respuesta inadecuada a los patógenos y otros agresores: ¿deficiencia de vitamina A? *Iatreia*. 2010;23(4):373-85.
87. Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T, Moriya T, Kunisue H, Uno M, et al. All-trans-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line, KTC-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2889-96.
88. Jeong H, Kim YR, Kim KN, Choe JG, Chung JK, Kim MK. Effect of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line. *Nucl Med Biol*. 2006;33(7):875-82.
89. Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(4):334-9.
90. Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Roher HD. Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(Suppl 4):13-5.
91. Simon D, Körber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(6):775-82.
92. Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H, Wong MG, Hyun WC, Ginzinger DG, et al. Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid*. 2005;15(3):222-31.